

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171844

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 C 233/25		C 0 7 C 233/25
A 6 1 K 31/165	A E D	A 6 1 K 31/165
31/195	A A B	31/195
31/215	A A M	31/215
31/24	A B N	31/24
		A B N

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-218784	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号
(22) 出願日	平成10年(1998) 8 月 3 日	(71) 出願人	000232623 日本農薬株式会社 東京都中央区日本橋 1 丁目 2 番 5 号
(31) 優先権主張番号	特願平9-209123	(72) 発明者	中里 篤郎 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平 9 (1997) 8 月 4 日	(72) 発明者	大久保 武利 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造

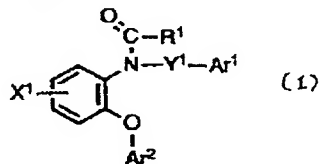
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールオキシアニリン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 不安と関連疾患、中枢性疾患、運動・摂食・循環・脂質代謝障害、薬物依存症、癌、脳梗塞、A I D S、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病などの治療や予防の効果を示すMDR高親和性の薬物を提供する。

【解決手段】 一般式 1



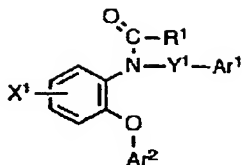
[Ar¹とAr²は同一か異なり置換/非置換のフェニル若しくはピリジル基又はナフチル基、R¹は水素、置換/非置換のC 1～10のアルキル若しくはアルコキシ基、置換/非置換のフェニル基又は-NR²(R³)(R²とR³は同一か異なり水素又はC 1～10のアルキル基を示すか、隣接窒素と一緒に4～10員環状アミノ基を示す。) X¹は水素、C 1～5のアルキル若しくはアルコキシ基、フェノキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、カルバモイル基又はアミノスルホニル基、Y¹は

分岐鎖を有するか有さないC 1～6のアルキレン基又は単結合を示す。] のアリールオキシアニリン誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



〔式中、 Ar^1 及び Ar^2 は同一若しくは異なって、置換若しくは非置換のフェニル基、置換若しくは非置換のピリジル基又はナフチル基を示し、 R^1 は水素原子、置換若しくは非置換の炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 1～10 のアルコキシ基、置換若しくは非置換のフェニル基又は式 $-NR^2(R^3)$ （式中、 R^2 及び R^3 は同一若しくは異なって水素原子又は炭素数 1～10 のアルキル基を示すか、隣接する窒素原子と一緒に 4～10 員環の環状アミノ基を示す基を示す。）で表される基を示し、 X^1 は水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、フェノキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルバモイル基又はアミノスルホニル基を示し、 Y^1 は分岐鎖を有するか有さない炭素数 1～6 のアルキレン基又は単結合を示す。〕で表されるアリールオキシアニリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】 置換フェニル基が炭素数 1～10 のアルキル基、「ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基」で置換された炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 1～10 のアルコキシ基、炭素数 1～10 のアルキルチオ基、式 $-O-Z-R^4$ （式中、 Z は分岐鎖を有するか有さない炭素数 1～10 のアルキレン基を示し、 R^4 はアミノ基、炭素数 1～7 のアルキル基の 1 若しくは 2 個で置換されたアミノ基、炭素数 2～7 の環状アミノ基、水酸基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す。）で表される基、炭素数 2～10 のアルカノイル基若しくはそのケタール体、ホルミル基若しくはそのアセタール体、カルボキシル基、炭素数 2～10 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子が炭素数 1～10 のアルキル基の 1 若しくは 2 個で置換されたカルバモイル基、アミノスルホニル基、窒素原子が炭素数 1～10 のアルキル基の 1 若しくは 2 個で置換されたアミノスルホニル基、ハロゲン原子及びニトロ基から任意に選択された基の 1～3 個で置換されたフェニル基であり、置換ピリジル基が炭素数 1～10 のアルコキシ基の 1～3 個で置換されたピリジル基である請求項 1 記載のアリールオキシアニリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 に記載のアリールオキシアニリン誘導体又はその医薬上許容される塩からなる医薬。

2

【請求項 4】 請求項 1 又は 2 に記載のアリールオキシアニリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とする MDR のリガンド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬に関し、特に MDR に高い親和性を有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、ベンゾジアゼピン（BZ）受容体は、GABA_A受容体／イオンチャンネル複合体上に存在する Central Benzodiazepine Receptor（CBR）と、中枢神経系（グリア細胞）や副腎などに存在する Mitochondrial DBI Receptor（MDR, DBI; Diazepam Binding Inhibitor: Neuropharmacol., 30, 1425-1433, 1991）の 2 種類のサブタイプに分類されている（Clin. Neuropharmacol., 16, 401-417, 1993）。

【0003】 MDR のアゴニストは内因性ニューロステロイドを介して間接的に GABA_A/イオンチャンネル複合体に作用し抗不安作用を発現させるため、従来の BZ 類では満足できる治療効果が得られていない症状（強迫性障害、パニック障害）に対し有用性及び BZ 類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を軽減させる可能性がある。また、MDR のリガンドは、間接的に GABA_A受容体を介することより、睡眠障害、てんかん、筋硬直に伴う運動障害、摂食障害、循環障害、認知学習障害、薬物依存症の治療薬になる可能性がある（Progress in Neurobiology, 38, 379-395, 1992; ibid., 49, 73-97, 1996, J. Neurochem. 58, 1589-1601; Neuropharmacol. 30, 1435-1440, 1991）。更に、MDR のリガンドは、癌（Biochimica et Biophysica Acta, 1241, 453-470, 1995）、脂質代謝障害（Eur. J. Pharmacol., 294, 601-607, 1995）、精神分裂病（Neuropharmacology, 35, 1075-1079, 1996）、脳梗塞（J. Neurosci., 15, 5263-5274, 1995）、AIDS（Abstracts of the fifth international conference on AIDS, P458, 1989）、アルツハイマー病（Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 2, 331-336, 1988）、ハンチントン舞蹈病（Brain Res., 248, 396-401, 1982）などの治療薬になる可能性がある。フェノキシアニリン誘導体としては、WO 9533715、JP 61040249、JP 57208295 等が報告されている。しかし、これらはアニリンの窒素原子上の置換基が水素原子やアルキル基であり、カルボニル基を置換基として持つ誘導体は報告されていない。更に、前記特許の用途はアラキドン酸系への作用に基づく抗炎症薬、PGI₂産生上昇に基づく抗動脈硬化薬、感熱記録材料であり、MDR への親和性や MDR への親和性に基づく抗不安作用等の記載はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、従来の BZ 類では満足できる治療効果が得られていない症状

に対し有効で、かつBZ類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を示さない不安及びその関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示すMDRに高い親和性を有する薬物を提供することにある。更に、睡眠障害、筋硬直に伴う運動障害、摂食障害、循環障害、認知学習障害、薬物依存症、癌、脂質代謝障害、精神分裂病、脳梗塞、AIDS、アルツハイマー病及びハンチントン舞踏病などの治療薬を提供することにある。

【0005】

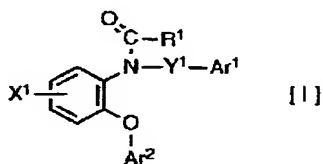
【課題を解決するための手段】本発明者らはアリールオキシアニリン誘導体について鋭意検討した結果、MDRに高い親和性を示す新規アリールオキシアニリン誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】以下、本発明を説明する。本発明は、式

【1】

【0007】

【化2】



【0008】〔式中、 Ar^1 及び Ar^2 は同一若しくは異なって、置換若しくは非置換のフェニル基、置換若しくは非置換のピリジル基又はナフチル基を示し、 R^1 は水素原子、置換若しくは非置換の炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、置換若しくは非置換のフェニル基又は式 $-NR^2(R^3)$ （式中、 R^2 及び R^3 は同一若しくは異なって水素原子又は炭素数1～10のアルキル基を示すか、隣接する窒素原子と一緒になって4～10員環の環状アミノ基を示す基を示す。）で表される基を示し、 X^1 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、フェノキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルバモイル基又はアミノスルホニル基を示し、 Y^1 は分岐鎖を有するか有さない炭素数1～6のアルキレン基又は単結合を示す。〕で表されるアリールオキシアニリン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0009】本発明において、置換フェニル基とは、炭素数1～10のアルキル基、「ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～10のアルカノイルオキシ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基」で置換された炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、炭素数1～10のアルキルチオ基、式 $-O-Z-R^4$ （式中、 Z は分岐鎖を有するか有さない炭素数1～10のアルキレン基を示し、 R^4 はアミノ基、炭素数1～7のアルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、炭素数2～7の環状アミノ基、水酸基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニ

ル基を示す。)で表される基、炭素数2～10のアルカノイル基若しくはそのケタール体、ホルミル基若しくはそのアセタール体、カルボキシ基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子が炭素数1～10のアルキル基の1若しくは2個で置換されたカルバモイル基、アミノスルホニル基、窒素原子が炭素数1～10のアルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノスルホニル基、ハロゲン原子及びニトロ基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基であり、例えば2-メチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、2-シクロペンチルフェニル基、2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、2-カルボキシメチルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、2-ビニルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2-ヘキシルオキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、2-シクロペンチオキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,4,6-トリメトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-イソプロピルチオフェニル基、4-シクロヘキシルチオフェニル基、2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル基、2-カルボキシメトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルメトキシフェニル基、2-アセチルフェニル基、2-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル基、2-ホルミルフェニル基、2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル基、2-カルボキシフェニル基、2-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル基、2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル基、2-アミノカルボニルフェニル基、2-アミノスルホニルフェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基、2-メチルアミノスルホニルフェニル基、2-ジメチルアミノスルホニルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ピロリジノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基などである。置換ピリジル基とは、炭素数1～10の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基で置換されたピリジル基を示し、例えば2-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-2-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基などである。炭素数1～10のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチル基、シクロブチルメチル基、1-エチルプロ

ピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、1-エチルブチル基、ヘブチル基、イソヘブチル基、シクロヘキシルメチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。炭素数1~10の置換アルキル基とは「水酸基、アルカノイルオキシ基、アルカノイル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アミノ基、カルボキシ基」で置換されたアルキル基を示し、例えばヒドロキシメチル基、アセチルオキシメチル基、メトキシメチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、アジドメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、ピロリジノメチル基などである。炭素数1~10のアルコキシ基とは直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘブチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基などである。R²及びR³で示される炭素数1~10のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を示し、従ってR²及びR³が炭素数1~10のアルキル基の場合の式-NR²(R³)で表される基とは、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、ヘブチルアミノ基、イソヘブチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、オクチルアミノ基、ノニルアミノ基、デシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-メチルエチルアミノ基、N-メチルプロピルアミノ基、N-メチルブチルアミノ基、N-メチルペンチルアミノ基、N-メチルヘキシルアミノ基、N-エチルプロピルアミノ基、N-エチルブチルアミノ基、N-エチルペンチルアミノ基などである。また、式-NR²(R³)で

表される4~10員環の環状アミノ基とは、窒素原子又は酸素原子を含むこともある環状アミノ基を示し、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N-メチルピペラジノ基、モルホリノ基などである。X¹で示される炭素数1~5のアルキル基とは「直鎖状、分岐鎖状又は環状」のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基などであり、また、炭素数1~5のアルコキシ基とは「直鎖状、分岐鎖状又は環状」のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基などである。Y¹で示される分岐鎖を有するか有さない炭素数1~6のアルキレン基とは、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、メチルメチレン基、ジメチルメチレン基などである。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

【0010】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩、ジエタノールアミンなど有機塩基との塩、アンモニウム塩などである。

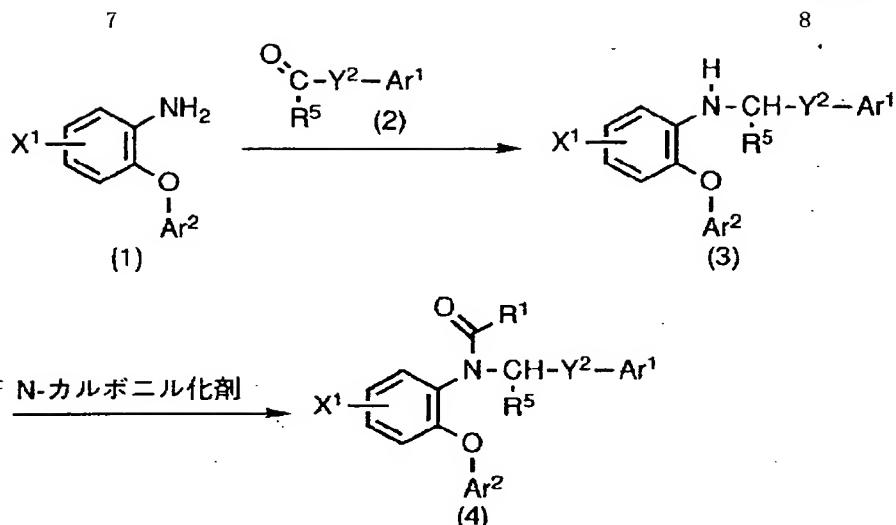
【0011】

【発明の実施の形態】式[I]の化合物は、以下の一般的製造法1~6によって製造することができる(以下の反応式中、Ar¹、Ar²、R¹、X¹及びY¹は前記と同様であり、Y²は単結合又は炭素数1~3のアルキル基で置換若しくは非置換の炭素数1~5のアルキレン基を示し、R⁵は炭素数1~3のアルキル基又は水素原子を示し、X²は炭素数1~10のアルコキシ基、塩素原子、臭素原子、水酸基又は炭素数1~5のアルコキシ基を示し、X³は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。)

【一般的製造法1】

【0012】

【化3】



【0013】酸触媒の存在下又は非存在下不活性溶媒中アニリン誘導体(1)とカルボニル誘導体(2)を反応後還元するか、あるいは酸触媒の存在下又は非存在下不活性溶媒中アニリン誘導体(1)とカルボニル誘導体

(2)の混合物を還元することによって化合物(3)を得ることができる。化合物(3)をN-カルボニル化剤と塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応することによって本発明化合物(4)を得ることができる。また、これらN-カルボニル化剤としてホスゲンを化合物(3)に反応し、クロロカルボニル誘導体とした後、塩基の存在下又は非存在下アルコール類又はアミン類と反応することによっても本発明化合物(4)を得ることができる。

【0014】ここで酸触媒とは、例えば塩化水素、臭化水素などのハロゲン化水素、例えば塩酸、硫酸などの無機酸、例えば酢酸、トリル酸などの有機酸、例えばPP 30 TS、ピペリジン・塩酸塩である。

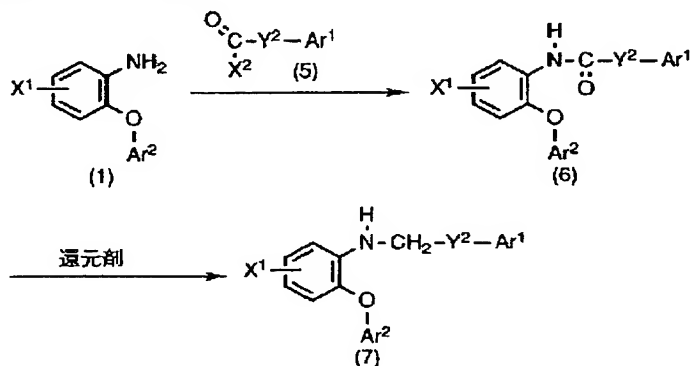
【0015】還元は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム*

*などのホウ素系還元剤、水素化リチウムアルミニウムなどのアルミニウム系還元剤を用いるか、又はパラジウム、二酸化白金、ラネーニッケルなどを触媒に用いた水素添加によって行われる。N-カルボニル化剤とは、例えばアシルハライド、有機酸無水物、アルコキシカルボニルハライド、カルバモイルハライド、シアン酸(反応液中、シアン酸カリウムと酢酸より生成)、イソシアネートなどである。塩基とはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの無機塩基類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒などである。

【0016】[一般的製造法2]

【0017】

【化4】

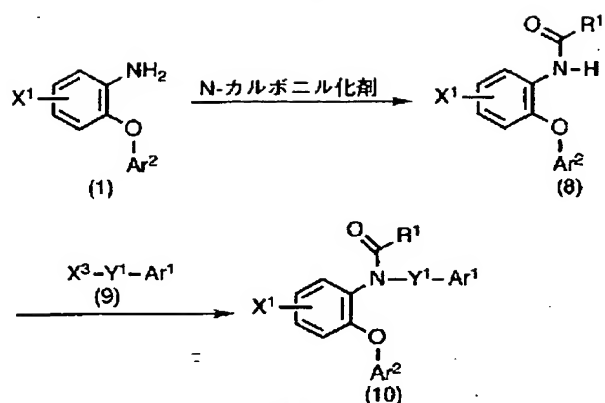


【0018】化合物(3)のR²が水素原子である化合物(7)は、アニリン誘導体(1)と化合物(5)で示されるカルボン酸無水物、アシルハライド、カルボン酸又はカルボン酸エステルと塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応しアミド化合物(6)とし、これを不活性溶媒中還元剤と反応することによっても合成できる。 50

【0019】[一般的製造法3]

【0020】

【化5】



【0021】アニリン誘導体(1)をN-カルボニル化剤と塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中反応し化合物(8)とした後、ハロゲン化物(9)と塩基の存在下、必要に応じ相間移動触媒、銅粉、ハロゲン化第一銅などを用い、不活性溶媒中反応し本発明化合物(10)を得ることができる。また、これらN-カルボニル化剤としてホスゲンと化合物(1)に反応し、クロロカルボニル誘導体とした後、塩基の存在下アルコール類又はアミン類と反応することによっても化合物(8)を得ることができる。

【0022】ここでN-カルボニル化剤とは、例えばアシルハライド、有機酸無水物、アルコキシカルボニルハライド、カルバモイルハライド、シアン酸(反応液中、シアン酸カリウムと酢酸より生成)又はイソシアネートなどである。塩基とはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの無機塩基類、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコラート類などである。相間移動触媒とはベンジルトリエチルアンモニウムブロミドなどの四級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテルなどのクラウンエーテル類などである。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロベンゼン、水又はこれらの混合溶媒などである。

【0023】[一般的製造法4] Ar¹、Ar²の一方又は両方にニトロ基を含む場合、このニトロ基は水素添加又は金属還元によりアミノ基に変換できる。このアミノ基は塩基の存在下、相間移動触媒を必要に応じ用い不活性溶媒中ハロゲン化化合物と反応し、炭素数1~10の直鎖状、分岐鎖状又は環状アルキル基で置換されたアミノ基に変換される。

【0024】ここで水素添加とはパラジウム、二酸化白金、ランネーニッケルなどを触媒に用いた水素添加を示し、金属還元とはスズ、塩化第一スズなどの二価のスズ

塩、鉄、塩化第一鉄などの二価の鉄塩、亜鉛などの金属又は金属塩を通常用いる酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。塩基とはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの無機塩基類、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコラート類などである。相間移動触媒とはベンジルトリエチルアンモニウムブロミドなどの四級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテルなどのクラウンエーテル類などである。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒などである。

【0025】[一般的製造法5] Ar¹、Ar²の一方又は両方にアシルオキシ基を含む場合、このアシルオキシ基は酸性又は塩基性条件下加水分解することによって水酸基に変換できる。この水酸基は塩基の存在下、相間移動触媒を必要に応じ用い不活性溶媒中ハロゲン化化合物と反応し、炭素数1~10の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基、置換又は無置換のアミノ基で置換された炭素数1~10の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基で置換された炭素数1~10のアルコキシ基に変換される。

【0026】ここで酸性又は塩基性条件下とは塩酸、硫酸など無機酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒中用いることを示す。塩基とはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの無機塩基類、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコラート類などである。相間移動触媒とはベンジルトリエチルアンモニウムブロミドなどの四級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテルなどのクラウンエーテル類などである。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒などである。

【0027】[一般的製造法6] Ar¹、Ar²の一方又は両方にアルコキシカルボニル基を含む場合、このアルコキシカルボニル基は通常のエステルの加水分解条件によってカルボキシル基に変換される。更にカルボキシル

基はエステル化により炭素数1～10のアルコキシカルボニル基、アミド化により炭素数1～10の1級又は2級アルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基に変換される。

【0028】ここで、加水分解条件とは例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基、又は例えば塩酸、硫酸などの無機酸を、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、例えばアセトンなどのケトン系溶媒などの不活性溶媒中反応することを示す。エステル化とは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されたアルキル化合物又はジアルキル硫酸を、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、例えばナトリウムメトキシド、カリウム t -ブトキシドなどのアルコラート類、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基とともに反応するか、又はアルコールを例えば塩化水素、硫酸などの酸とともに反応すること示す。アミド化とはカルボキシル基を塩化チオニル、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素などにより酸ハライドに変換後、対応するアミン誘導体と反応するか、例えば混合酸無水物法、ジシクロヘキシルカルボジイミド法等の通常用いるアミド化を示す。

【0029】〔一般的製造法7〕 Ar^1 、 Ar^2 の一方又は両方にホルミル基又はアシル基を含む場合、このホルミル基又はアシル基のカルボニル基はウィティッヒ試薬と反応しアルケニル基に変換される。更にアルケニル基は還元することによってアルキル基に変換される。

【0030】ここで、ウィティッヒ試薬とは炭素数1～9のアルキル基を有するトリフェニルアルキルホスホニウムハライド又はジエチルアルキルホスホネートなどを示し、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム t -ブトキシド、ナトリウムエトキシド、 n -ブチルリチウムなどの塩基と、必要に応じベンジルトリエチルアンモニウムブロミドなどの四級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテルなどのクラウンエーテル類等の相関移動触媒と伴に用いる。還元とはパラジウム、二酸化白金、ラネーニッケルなどを触媒に用いた水素添加を示す。

【0031】〔一般的製造法8〕 Ar^1 、 Ar^2 の一方又は両方にホルミル基又はアシル基を含む場合、このホルミル基又はアシル基のカルボニル基はグリニャール試薬と反応し2級又は3級アルコール体に変換される。更に2級アルコール体は各種酸化剤によって酸化することによってアシル基に変換される。

【0032】ここで、グリニャール試薬とは炭素数1～

9のアルキル又はアルケニルマグネシウムハライドを示し、例えばメチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミドなどを示す。各種酸化剤とは塩化オギザリル-ジメチルスルホキシドを用いたスワン酸化、クロム系酸化剤、二酸化マンガン等の金属酸化剤を示す。

【0033】本発明の化合物を医薬として用いるためには、本発明の化合物を常用の増量剤、結合剤、崩壊剤、 pH 調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。

【0034】本発明の化合物は、成人の患者に対して0.1～500mg/日を1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することができる。この投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

【0035】

【発明の効果】本発明により、MDRに高い親和性を有する薬物が提供された。従ってこれらは、不安及びその関連疾患、うつ病、てんかん、睡眠障害、認知学習障害、精神分裂病などの中枢性疾患、筋硬直に伴う運動障害、摂食障害、循環障害、薬物依存症、癌、脂質代謝障害、脳梗塞、AIDS、アルツハイマー病並びにハンチントン舞踏病の治療剤及び予防剤として有用である。

【0036】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

実施例1

N -アセチル- N -(2-イソプロポキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 2-イソプロポキシベンズアルデヒド1.64gをメタノール10mlに溶解し、2-アミノジフェニルエーテル1.85gを加え、室温で30分間攪拌後、氷水にて冷却した。この冷却した反応溶液に水素化ホウ素ナトリウム1.50gを少量ずつ加え、氷冷下30分間、続いて室温にて30分間攪拌した。反応溶液に酢酸水溶液(酢酸1.5ml-水30ml)を滴下し、10分間室温で攪拌後酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:2.5)にて精製し、油状の N -(2-イソプロポキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.65gを得た。

【0037】(2) N -(2-イソプロポキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.65g及びトリエチルアミン1.5mlをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に塩化アセチル0.8mlを攪拌下滴下し、30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:4）にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-イソプロポキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.92gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0038】実施例2

N-アセチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 2-アミノジフェニルエーテル3.70gと2,4-ジメトキシベンズアルデヒド3.70gをメタノール60mlに溶解し、これに酸化白金70mgを加え、水素気流下室温で一晩撹拌した。反応混合物にクロロホルム30mlを加え、析出物を溶解後触媒を濾別した。濾液は減圧下濃縮し、残渣をメタノールより再結晶し、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン5.06gを得た。

【0039】(2) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.00gのピリジン1.18gの溶液に、無水酢酸0.76gを加え、室温で1日撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:3）にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.09gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0040】実施例3

N-アセチル-N-(2-クロロベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 2-フェノキシアニリン28.5gとトリエチルアミン25.8mlの塩化メチレン250mlの溶液に、塩化アセチル11.5mlを氷冷下滴下した。室温で1.5時間撹拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:4）にて精製し、N-アセチル-2-フェノキシアニリン33.7gを得た。

【0041】(2) 水素化ナトリウム(60% in oil) 400mgのジメチルホルムアミド30mlの懸濁溶液にN-アセチル-2-フェノキシアニリン2.00gを室温で加え、更に室温で30分間撹拌した。この溶液に2-クロロベンジルクロリド1.64gを室温で撹

拌下滴下し、30分間撹拌後、反応混合物に氷水を加え、エーテルにて抽出した。抽出液を0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:4）にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-クロロベンジル)-2-フェノキシアニリン2.92gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0042】実施例4

N-アミノカルボニル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

実施例1の(1)と同様に合成したN-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.54gを酢酸20mlに溶解し、この溶液にシアン酸カリウム水溶液（シアン酸カリウム1.23g-水10ml）を滴下後、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:3）にて精製し、油状のN-アミノカルボニル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.69gを得た。

【0043】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0044】実施例5

N-(2-メトキシベンジル)-N-(N-メチルアミノカルボニル)-2-フェノキシアニリンの合成
トリホスゲン751mgの塩化メチレン溶液14mlに、N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.03gとジイソプロピルエチルアミン1.03gの塩化メチレン25mlの溶液を撹拌下滴下し、室温で5分間撹拌した。この溶液に撹拌下、過剰量のメチルアミンをふきこみ、室温で5分間撹拌後、減圧下濃縮した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、析出した結晶を酢酸エチルにて再結晶し、N-(2-メトキシベンジル)-N-(N-メチルアミノカルボニル)-2-フェノキシアニリン2.02gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0045】実施例6

N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(N-メチルアミノカルボニル)-2-フェノキシアニリンの合成
酢酸3.43mlとトリエチルアミン8.36mlのベンゼン90mlの溶液にジフェニルホスホリルアジド12.9mlを加え、2時間加熱還流した。この反応液に

実施例2の(1)と同様にして合成したN-(2,5-ジメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.01gを加え、6時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ有機相を分取し、5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:2)にて精製し、ジエチルエーテルにて再結晶し、N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(N-メチルアミノカルボニル)-2-フェノキシアニリン1.20gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0046】実施例7

N-(2-メトキシベンジル)-N-メトキシカルボニル-2-フェノキシアニリンの合成

(1) トリホスゲン775mgの塩化メチレン溶液14mlに、N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.16gとジイソプロピルエチルアミン1.10gを溶解した塩化メチレン25mlを攪拌下ゆっくり滴下し、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルに注ぎ、5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:15)にて精製し、N-クロロカルボニル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.57gを得た。

【0047】(2) ナトリウムメトキシド226mgのテトラヒドロフラン溶液5mlに氷冷下、テトラヒドロフラン5mlに溶解したN-クロロカルボニル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.22gを攪拌下滴下し、室温で20分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:6)にて精製後、酢酸エチルより再結晶し、N-(2-メトキシベンジル)-N-メトキシカルボニル-2-フェノキシアニリン1.18gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0048】実施例8

N-アミノアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 実施例1と同様に合成したN-クロロアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.51gとアジ化ナトリウム770mgのジメチルホルムアミド溶液10mlを室温で一晩攪拌した。反応

混合物を水に注いだ後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:4)にて精製し、油状のN-アジドアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.55gを得た。

【0049】(2) N-アジドアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン647mgをメタノール7mlに溶解し、酸化白金20mgを加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応混合物をセライトにて濾過し、減圧下濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:6)にて精製後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルにて再結晶し、N-アミノアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン0.24gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0050】実施例9

N-ヒドロキシアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) N-クロロアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.01g、酢酸ナトリウム1.30g、及び臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム170mgをベンゼン10ml中80℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに注いだ後、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:3)にて精製し、油状のN-アセトキシアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.03gを得た。

【0051】(2) N-アセトキシアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン525mgをメタノール6mlに溶解し、炭酸カリウム537mgを加え、50℃で7時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:3)にて精製し、室温で放置後、結晶性のN-ヒドロキシアセチル-N-(2-メトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン450mgを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0052】実施例10

N-アセチル-N-(2-ピロリジノベンジル)-2-フェノキシアニリン-塩酸塩の合成

(1) 実施例3と同様に合成したN-アセチル-N-(2-ニトロベンジル)-2-フェノキシアニリン8.00gをメタノール80mlに溶解し、二酸化白金66mgを加え、水素雰囲気下室温にて一夜撹拌した。反応混合物にクロロホルム40mlを加え析出物を溶解後、触媒を濾別した。濾液は減圧下濃縮し、残渣をメタノールにて再結晶し、N-アセチル-N-(2-アミノベンジル)-2-フェノキシアニリン6.88gを得た。

【0053】(2) N-アセチル-N-(2-アミノベンジル)-2-フェノキシアニリン1.00g、1、4-ジブromobutan 680mg、炭酸カリウム1.03g、及びヨウ化カリウム50mgをN,N-ジメチルホルムアミド溶液10ml中70℃で3日間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:3)にて精製した。得られた生成物をエーテル5mlに溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を0.9ml加えたのち、溶液を濃縮し、酢酸エチル-エーテルにて再結晶し、N-アセチル-N-(2-ピロリジノベンジル)-2-フェノキシアニリン1塩酸塩0.49gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0054】実施例11

N-アセチル-N-(2-カルボキシメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 2-アセトキシベンズアルデヒド1.74gと2-フェノキシアニリン1.85gをメタノール30mlに溶解し、室温で1時間撹拌後、水素化ホウ素ナトリウムを3.00g加え、同温で30分間撹拌した。反応溶液に酢酸水溶液(酢酸3.0ml-水60ml)を滴下し、10分間室温で撹拌後酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣とトリエチルアミン4mlの塩化メチレン溶液50mlを0℃に冷却し、塩化アセチル2.00mlを撹拌下滴下し、室温で20分間撹拌した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、粗のN-アセチル-N-(2-アセチルオキシベンジル)-2-フェノキシアニリンを得た。

【0055】これをメタノール溶液40mlに溶解し、5%水酸化カリウム水溶液14mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水に注いだ後、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧

下溶媒を濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルにて結晶化し、N-アセチル-N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシアニリン1.86gを得た。

【0056】(2) N-アセチル-N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシアニリン666mgのN,N-ジメチルホルムアミド10mlの溶液に60%NaH/オイル80mgを加え、室温で30分間撹拌した。これにブrom酢酸メチル0.3mlを加え、室温で30分間撹拌した。反応液を0.5規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し、粗のN-アセチル-N-(2-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリンを得た。

【0057】これをメタノール10mlに溶解し、5%水酸化カリウム水溶液5mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応液に2規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルにて結晶化し、N-アセチル-N-(2-カルボキシメトキシベンジル)-2-フェノキシアニリン745mgを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0058】実施例12

N-アセチル-N-(2-プロピルベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 実施例3と同様に合成したN-アセチル-N-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンジル)-2-フェノキシアニリン2.81gをアセトン40mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物0.10gを加え、室温で6時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下アセトンを濃縮後、残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:3)にて精製し、乾燥後放置し、室温放置により結晶性のN-アセチル-N-(2-ホルミルベンジル)-2-フェノキシアニリン2.12gを結晶として得た。

【0059】(2) 窒素気流下、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド4.34gのテトラヒドロフラン20mlの懸濁溶液に、反応液温を-15~-10℃に保ちつつ1.63M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液6.63mlを滴下した。反応液をゆっくり室温まで昇温し、室温で20分間撹拌後、N-アセチル-N-(2-ホルミルベンジル)-2-フェノキシアニリン1.01gのテトラヒドロフラン10mlの溶液を滴下し、更に1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶

液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、油状のN-アセチル-N-(2-(プロペン-1-イル)ベンジル)-2-フェノキシアニリン859mgを約3:2の幾何異性体の混合物として得た。

【0060】(3) N-アセチル-N-(2-(プロペン-1-イル)ベンジル)-2-フェノキシアニリン(約3:2の幾何異性体の混合物) 757mgをエタノール7mlに溶解し、酸化白金15mgを加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応液中の触媒を濾別し、減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:4)にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-プロピルベンジル)-2-フェノキシアニリン647mgを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0061】実施例13

N-アセチル-N-(2-アセチルベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 氷冷した1Mメチルマグネシウムクロライド/テトラヒドロフラン溶液5.25mlのテトラヒドロフラン15mlの希釈溶液に、N-アセチル-N-(2-ホルミルベンジル)-2-フェノキシアニリン1.20gのテトラヒドロフラン7mlの溶液を滴下し、更に室温で1時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:1)にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル)-2-フェノキシアニリン1.19gを得た。

【0062】(2) 塩化オギザリル0.22mlのジクロロメタン13.5mlの溶液をドライアイス-アセトンにて-70℃以下に冷却し、これにジメチルスルホキシド0.24mlのジクロロメタン0.9mlの溶液を滴下し、更に10分間攪拌した。これにN-アセチル-N-(2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル)-2-フェノキシアニリン0.48gのジクロロメタン4.5mlの溶液を滴下し、反応液温を-45℃まで徐々に上げ、同温で更に1時間攪拌した。この反応液にトリエチルアミン1.34mlを-40℃以下で滴下し、0℃で更に20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:1)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、N-アセチル-N-(2-アセチルベンジル)-2-フェノ

キシアニリン0.41gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0063】実施例14

N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノカルボニルベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 実施例2と同様に合成したN-アセチル-N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-フェノキシアニリン2.26gをメタノール23mlと2規定水酸化カリウム水溶液3.6mlの混合溶液に加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、2規定塩酸にて酸性とした後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:1)にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-カルボキシベンジル)-2-フェノキシアニリン2.01gを得た。

【0064】(2) N-アセチル-N-(2-カルボキシベンジル)-2-フェノキシアニリン0.50gをテトラヒドロフラン10mlとヘキサメチルホスホルアミド0.1mlの混合溶媒に溶解し、塩化チオニル0.2mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン10mlに溶解し、50%ジメチルアミン水溶液2mlを攪拌下滴下した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:3)にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-ジメチルアミノカルボニルベンジル)-2-フェノキシアニリン0.49gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0065】実施例15

N-アセチル-N-(2-エトキシカルボニルベンジル)-2-フェノキシアニリンの合成

N-アセチル-N-(2-カルボキシベンジル)-2-フェノキシアニリン0.50g、無水炭酸カリウム0.20g及びジエチル硫酸0.22mlをN,N-ジメチルホルムアミド10ml中3時間室温で攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン=1:7)にて精製し、油状のN-アセチル-N-(2-エトキシカルボニルベンジル)-2-フェノキシアニリン0.50gを得た。本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

【0066】実施例 16

N-アセチル-N-(2-メトキシフェニル)-2-フェノキシアニリンの合成

N-アセチル-2-フェノキシアニリン 2.27 g、2-ヨードアニソール 1.3 ml、炭酸カリウム 1.38 g、銅粉 133 mg 及び臭化銅 200 mg をニトロベンゼン 20 ml 中 8 時間加熱環流した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルを加え、不溶物を濾別した。濾液を 0.5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 4）にて精製し、油状の N-アセチル-N-(2-メトキシフェニル)-2-フェノキシアニリン 660 mg を得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 及び表 2 に示した。

【0067】実施例 17

N-アセチル-N-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-フェノキシアニリンの合成

(1) 2-メトキシフェニル酢酸 4.98 g と N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml をトルエン 30 ml に溶解し、塩化チオニル 4 ml を加え、70℃で 1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、これを氷冷した 2-フェノキシアニリン 5.55 g とトリエチルアミン 4.6 ml の塩化メチレン 30 ml

1 の溶液に攪拌下滴下し、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、0.5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を濃縮した。

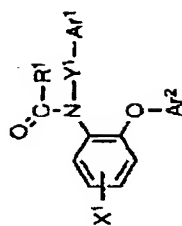
【0068】残渣をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、これを水素化リチウムアルミニウム 1.70 g のテトラヒドロフラン 40 ml の懸濁液に滴下し、30 分間加熱環流した。反応混合物を氷水で冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を攪拌下滴下した。反応液中の不溶物を無水硫酸マグネシウムプレートを通して濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 10）にて精製し、油状の N-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-フェノキシアニリン 8.23 g を得た。

【0069】(2) N-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-フェノキシアニリン 3.19 g を用い実施例 1 の (2) と同様に反応、後処理後、ヘキサンにて結晶化し、N-アセチル-N-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-フェノキシアニリン 2.95 g を得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 及び表 2 に示した。

【0070】

【表 1】

表1



Comp. No.	Exp. No.	Ar ¹ -Y ¹	Ar ²	R ¹	X ¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
001	3	3-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	99.5-100.0 (Her-Bto)
002	3	4-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	99.5-100.0 (Her-Bto)
003	1	2-EtO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	103.5-104.0 (Her)
004	3	2-EtO-Ph-CH ₃	Ph	Me	4-Cl	103.5-104.0 (Her)
005	1	2-n-PrO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	95.5-96.0 (Her)
006	3	2-n-PrO-Ph-CH ₃	Ph	Me	4-Cl	95.5-96.0 (Her)
007	1	2-i-PrO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	108.0-108.5 (Her)
008	3	2-i-PrO-Ph-CH ₃	Ph	Me	4-Cl	108.0-108.5 (Her)
009	1	2-i-BuO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	79.0-80.0 (Her*)
010	1	2-n-PenO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	79.0-80.0 (Her*)
011	1	2-1-PenO-Ph-CH ₃	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
012	17	2-MeO-Ph-(CH ₃) ₂	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
013	16	2-MeO-Ph	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
014	2	2-MeO-Ph-CH(Me)	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
015	3	2,3-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
016	2	2,4-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
017	3	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	H	96.5-97.0 (放電*)
018	3	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	4-Me	108.0-109.0 (放電*)
019	3	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	5-Me	108.0-109.0 (放電*)
020	3	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	Ph	Me	4-F	108.0-109.0 (放電*)

【表2】

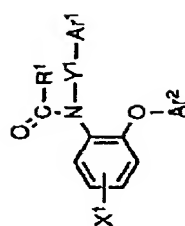
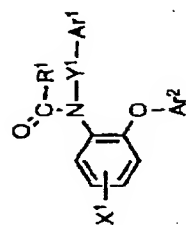


表 1 (続き)

Comp. No.	Exp. No.	Ar¹-Y¹	Ar¹	R¹	X¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
021	3	2,5-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	5-F	92.5-93.5 (IPE)
022	3	2,5-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	4-Cl	103.5-105.0 (IPE)
023	3	2,5-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	5-Cl	114.0-114.5 (IPE)
024	2	2,6-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
025	3	3,5-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
026	2	2,4,6-(MeO),-Ph-CH₃	Ph	Me	H	122.0-123.0 (AcOEt-Hex)
027	11	2-HO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	123.0-124.5 (IPE**)
028	11	2-MeCOO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
029	3	2-Cl-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
030	3	3-Cl-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
031	3	4-Cl-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
032	3	2-F-Ph-CH₃	Ph	Me	H	92.0-93.0 (Hex-Et₂O)
033	3	2-Br-Ph-CH₃	Ph	Me	H	90.0-90.5 (IPE)
034	3	2-MeS-Ph-CH₃	Ph	Me	H	84.0-84.5 (IPE)
035	11	2-HO, CCH₃O-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
036	11	2-HO, CC(Me),O-Ph-CH₃	Ph	Me	H	156.5-157.0 (IPE**)
037	1	2-(Me, N(CH₃), O)-Ph-CH₃	Ph	Me	H	65.0-67.0 (放置**)
038	13	2-CH₃(HO)CH-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
039	13	2-Et(HO)CH-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil**
040	2	2-MeO, C-Ph-CH₃	Ph	Me	H	76.0-78.0 (IPE)

【表 3】

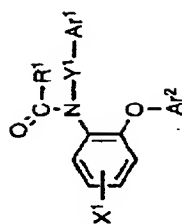
表1 (続き)



Comp. No.	Exp. No.	Ar¹-Y¹	Ar²	R¹	X¹	m. p. (Recrv. Sol.) (°C)
041	15	2-EtO₂C-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
042	14	2-HO₂C-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
043	14	2-MeNHCO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
044	14	2-Me,NCO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
045	3	2-(O(CH₃)₂O)CH-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
046	12	2-OHC-Ph-CH₃	Ph	Me	H	114.0-117.0 (放置*)
047	13	2-CH₃CO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	110.0-110.5 (AcOEt-Hex)
048	13	2-EtCO-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
049	1	2-Me-Ph-CH₃	Ph	Me	H	83.5-84.0 (IPE)
050	12	2-n-Pr-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
051	12	2-CH₃=CH-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
052	1	2-NO₂-Ph-CH₃	Ph	Me	H	96.0-96.5 (AcOEt-Hex)
053	10	2-NH₂-Ph-CH₃	Ph	Me	H	155.5-156.0 (MeOH)
054	10	2-pyridine-Ph-CH₃	Ph	Me	H	110.0-112.5 (AcOEt-Et₂O)
055	2	4-Me,N-Ph-CH₃	Ph	Me	H	oil
056	3	Ph-CH₃	Ph	Me	H	80.5-81.0 (Et₂O)
057	3	2-Py-CH₃	Ph	Me	H	86.5-87.5 (Et₂O)
058	3	3-Py-CH₃	Ph	Me	H	83.5-84.0 (IPE)
059	3	4-Py-CH₃	Ph	Me	H	114.5-115.0 (Et₂O)
060	1	3-MeO-2-Py-CH₃	Ph	Me	H	95.0-96.0 (放置*)

【表4】

表1 (続き)



Comp. No.	Exp. No.	Ar¹-Y¹	Ar²	R¹	X¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
061'	1	2-MeO-3-Py-CH₃	Ph	Me	H	78.5-79.0 (1PE-Hex)
062	1	4-MeO-3-Py-CH₃	Ph	Me	H	90.5-91.0 (放置*)
063	2	2-MeO-Ph-CH₃	1-Naph	Me	H	66.0-68.0 (AcOH-Hex)
064	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Et	H	oil**
065	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Et	4-Cl	oil**
066	3	2-EtO-Ph-CH₃	Ph	Et	4-Cl	81.5-83.0 (Hex)
067	3	2-n-PrO-Ph-CH₃	Ph	Et	4-Cl	87.5-88.0 (Hex)
068	3	2-1-PrO-Ph-CH₃	Ph	Et	4-Cl	oil**
069	3	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	Ph	Et	4-Cl	oil**
070	2	2-MeO₂C-Ph-CH₃	Ph	Et	H	oil**
071	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	n-Pr	H	oil**
072	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	1-Pr	H	94.5-95.0 (Et₂O)
073	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	n-Bu	H	oil**
074	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	1-Bu	H	oil**
075	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	n-Pen	H	oil**
076	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	c-Pr	H	73.0-74.0 (Et₂O-Hex)
077	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	c-Bu	H	85.0-86.0 (Et₂O-Hex)
078	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	c-Pen	H	92.5-93.5 (Et₂O-Hex)
079	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Ph	H	125.5-127.0 (AcOH-Hex)
080	1	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	F₃C	H	oil**

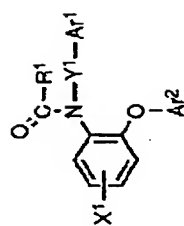
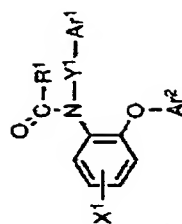


表 1 (続き)

Comp. No.	Exp. No.	Ar ¹ -Y ¹	Ar ²	R ¹	X ¹	m. p. (Recry. Sol.) ^{*)} (°C)
081	1	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	ClCH ₂	H	83. 0 - 83. 5 (放置 ^{*)})
082	9	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	AcOCH ₂	H	011 ^{*)}
083	8	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	N,CH ₂	H	011 ^{*)}
084	8	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	NH,CH ₂	H	85. 0 - 86. 0 (AcOEt-IPE)
085	9	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	HOCH ₂	H	70. 0 - 71. 0 (放置 ^{*)})
086	1	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	HO ₂ C(CH ₂) ₂	H	136. 5 - 138. 5 (AcOEt-Hex)
087	3	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	H	H	011 ^{*)}
088	3	2-EtO-Ph-CH ₂	Ph	H	H	011 ^{*)}
089	4	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	NH ₂	H	89. 5 - 90. 0 (AcOEt)
090	5	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	133. 0 - 134. 0 (AcOEt)
091	5	2-EtO-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	85. 0 - 86. 0 (AcOEt-IPE)
092	5	2-n-PrO-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	82. 0 - 83. 0 (AcOEt-IPE)
093	5	2-l-PrO-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	99. 0 - 99. 5 (AcOEt-IPE)
094	6	2-n-PeO-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	82. 5 - 83. 5 (Et,0)
095	6	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	88. 5 - 89. 5 (Et,0)
096	6	2-MeO, C-Ph-CH ₂	Ph	NHMe	H	107. 0 - 108. 0 (放置 ^{*)})
097	5	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	NMe ₂	H	94. 5 - 95. 0 (放置 ^{*)})
098	7	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	OMe	H	011 ^{*)}
099	7	2-MeO-Ph-CH ₂	Ph	OEt	H	011 ^{*)}
100	2	2-MeO-Ph-CH ₂	2-Me-Ph	Me	H	011 ^{*)}

【表 6】

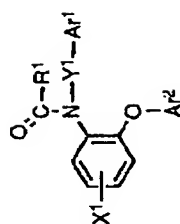
表1 (続き)



Comp. No.	Exp. No.	Ar ¹ -Y ¹	Ar ²	R ¹	X ¹	m. p. (Recry. Sol.) ^{*)} (°C)
101	2	2-MeO-Ph-CH ₃	3-Me-Ph	Me	H	oil ^{*)}
102	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-Me-Ph	Me	H	79.0 - 80.0 (AcOEt-Hex)
103	2	2-MeO-Ph-CH ₃	2-MeO-Ph	Me	H	oil ^{*)}
104	2	2-MeO-Ph-CH ₃	3-MeO-Ph	Me	H	oil ^{*)}
105	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	Me	H	oil ^{*)}
106	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-MeS-Ph	Me	H	97.0 - 98.0 (Et ₂ O-Hex)
107	2	2-MeO-Ph-CH ₃	2-F-Ph	Me	H	104.0 - 105.0 (AcOEt-Hex)
108	2	2-MeO-Ph-CH ₃	3-F-Ph	Me	H	54.0 - 55.0 (AcOEt-Hex)
109	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-F-Ph	Me	H	oil ^{*)}
110	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-Cl-Ph	Me	H	62.0 - 63.0 (Et ₂ O-Hex)
111	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-Br-Ph	Me	H	116.0 - 117.0 (AcOEt-Hex)
112	2	2-MeO-Ph-CH ₃	2,4-F ₂ -Ph	Me	H	81.0 - 82.0 (Et ₂ O-Hex)
113	2	2-MeO-Ph-CH ₃	2-Py	Me	H	81.0 - 82.0 (Et ₂ O)
114	2	2-MeO-Ph-CH ₃	3-Py	Me	H	64.0 - 65.0 (AcOEt-Hex)
115	2	2-MeO-Ph-CH ₃	4-Py	Me	H	93.0 - 94.0 (Et ₂ O)
116	3	2-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	4-F	83.5 - 84.0 (AcOEt-Hex)
117	3	2-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	5-F	91.5 - 92.0 (AcOEt-Hex)
118	3	2-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	6-F	oil ^{*)}
119	3	2-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	3-Cl	105.5 - 106.5 (AcOEt-Hex)
120	3	2-MeO-Ph-CH ₃	Ph	Me	4-Cl	113.0 - 114.5 (AcOEt-Hex)

【表7】

表1 (続き)

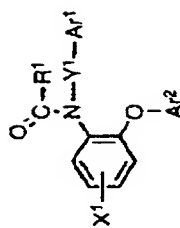


Comp. No.	Exp. No.	Ar¹-Y¹	Ar¹	R¹	X¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
121	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	5-Cl	109.0-109.5 (AcOEt-Hex)
122	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	3-Me	84.5-85.5 (AcOEt-Hex)
123	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	4-Me	107.5-108.0 (AcOEt-Hex)
124	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	5-Me	81.5-82.0 (AcOEt-Hex)
125	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	5-CF₃	113.0-113.5 (AcOEt-Hex)
126	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	5-MeO	125.5-126.0 (AcOEt-Hex)
127	3	2-MeO-Ph-CH₃	Ph	Me	4-PhO	oil
128	2	2-1-PrO-Ph-CH₃	4-Me-Ph	Me	4-Cl	95.0-96.0 (Et,0-Hex)
129	2	2-1-PrO-Ph-CH₃	4-MeO-Ph	Me	4-Cl	53.0-56.0 (Et,0-Hex)
130	2	2-1-PrO-Ph-CH₃	4-F-Ph	Me	4-Cl	82.0-83.0 (Et,0-Hex)
131	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-Me-Ph	Me	4-Cl	109.0-110.0 (Et,0-Hex)
132	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-MeO-Ph	Me	4-Cl	121.0-122.0 (Et,0-Hex)
133	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	3-F-Ph	Me	4-Cl	79.0-80.0 (Et,0-Hex)
134	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-F-Ph	Me	4-Cl	102.0-103.0 (Et,0-Hex)
135	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-Me-Ph	Me	5-Me	111.0-112.0 (Et,0-Hex)
136	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	3-F-Ph	Me	5-Me	98.0-99.0 (Et,0-Hex)
137	2	2-1-PrO-Ph-CH₃	4-F-Ph	Et	5-Me	96.0-97.0 (Et,0-Hex)
138	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-MeO-Ph	Et	5-Me	85.0-86.0 (Et,0-Hex)
139	2	2,5-(MeO)₂-Ph-CH₃	4-F-Ph	Et	5-Me	79.0-80.0 (Et,0-Hex)
140	5	2-1-PrO-Ph-CH₃	3-F-Ph	NHMe	5-Me	95.0-96.0 (Et,0-Hex)

【表8】

【0077】

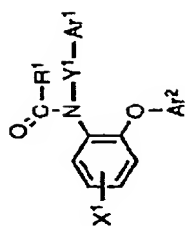
表1 (続き)



Comp. No.	Exd. No.	Ar ¹ -Y ¹	Ar ¹	R ¹	X ¹	m. p. (Recry. Sol. °)
141	5	2-1-PrO-Ph-CH ₂	4-F-Ph	NHMe	5-Me	96.0 - 97.0 (Et:0-Hex)
142	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-Me-Ph	NHMe	4-Cl	130.0 - 131.0 (Et:0)
143	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-MeO-Ph	NHMe	4-Cl	163.0 - 164.0 (Et:0)
144	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	3-F-Ph	NHMe	4-Cl	133.0 - 134.0 (Et:0)
145	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-F-Ph	NHMe	4-Cl	127.0 - 128.0 (Et:0)
146	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-MeO-Ph	NHMe	5-Me	119.0 - 120.0 (Et:0-Hex)
147	5	2,6-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	3-F-Ph	NHMe	5-Me	113.0 - 114.0 (Et:0-Hex)
148	5	2,6-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-F-Ph	NHMe	5-Me	99.0 - 100.0 (Et:0-Hex)
149	2	2-MeO-Ph-CH ₂	3-Me ₂ N-Ph	Me	H	50.0 - 51.0 (Et:0-Hex)
150	2	2-MeO-Ph-CH ₂	2-Me ₂ NCH ₂ -Ph	Me	H	oil
151	2	2-MeO-Ph-CH ₂	3-Me ₂ NCH ₂ -Ph	Me	H	oil
152	2	2-MeO-Ph-CH ₂	4-Me ₂ NCH ₂ -Ph	Me	H	oil
153	1	2-MeO-Ph-CH ₂	2-H ₂ NCO-Ph	Me	H	199.0 - 200.0 (放置)
154	3	2-MeO-Ph-CH ₂	3-H ₂ NCO-Ph	Me	H	125.0 - 127.0 (放置)
155	3	2-MeO-Ph-CH ₂	4-H ₂ NCO-Ph	Me	H	204.0 - 206.5 (放置)
156	1	2-MeO-Ph-CH ₂	2-AcHNCO-Ph	Me	H	169.0 - 171.0 (放置)
157	3	2-MeO-Ph-CH ₂	4-H ₂ NCO-Ph	Me	H	78.0 - 79.0 (放置)
158	3	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	4-H ₂ NCO-Ph	Me	H	150.0 - 152.0 (放置)
159	1	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	2-H ₂ NCO-Ph	Me	H	184.5 - 185.5 (放置)
160	3	2,6-(MeO) ₂ -Ph-CH ₂	3-H ₂ NCO-Ph	Me	H	oil

【表9】

表 1 (続き)



Comp. No.	Exp. No.	Ar¹-Y¹	Ar²	R¹	X¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
161	3	2,5-(MeO)-Ph-CH₂	4-H,NCO-Ph	Me	H	178. 0-180. 0 (放置*)
162	2	4-H,NSO₂-Ph-CH₂	Ph	Me	H	143. 0-144. 0 (10H-Et,0)
163	2	2-H,NSO₂-Ph-CH₂	Ph	Me	H	184. 0-185. 0 (10H)
164	2	4-H,NSO₂-Ph-CH₂	Ph	Me	5-F	163. 0-165. 0 (10H)
165	2	2-H,NSO₂-Ph-CH₂	Ph	Me	5-F	178. 0-179. 0 (10H)
166	2	2-HO-5-MeO-Ph-CH₂	Ph	Me	5-F	106. 0-106. 5 (放置*)
167	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	3-F-Ph	Me	4-Cl	oil*
168	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	3-F-Ph	Me	5-Me	oil*
169	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	4-F-Ph	Me	5-Me	oil*
170	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	4-Me-Ph	Me	5-Me	oil*
171	2	2,5-(MeO)-Ph-CH₂	4-F-Ph	Me	5-Me	oil*
172	2	2,5-(MeO)-Ph-CH₂	4-MeO-Ph	Me	5-Me	102. 0-103. 0 (AcOE-Het)
173	3	2-MeO-Ph-CH₂	Ph	Me	5-H,NCO	250. 0-251. 0 (放置*)
174	3	2,5-(MeO)-Ph-CH₂	Ph	Me	5-H,NCO	168. 5-169. 0 (放置*)
175	3	2-MeO-Ph-CH₂	Ph	Me	5-H,NCO	192. 5-193. 5 (放置*)
176	3	2,5-(MeO)-Ph-CH₂	Ph	Me	5-H,NCO	170. 0-171. 0 (放置*)
177	17	4-Cl-Ph-(CH₂)₂	Ph	Me	5-H,NCO	oil*
178	17	2-MeO-Ph-(CH₂)₂	Ph	Me	5-H,NCO	oil*
179	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	3-F-Ph	Et	4-Cl	oil*
180	2	2-1-PrO-Ph-CH₂	4-F-Ph	Et	4-Cl	oil*

【表 10】

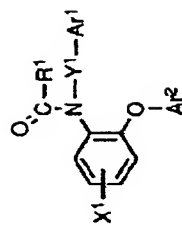


表1 (続き)

Comp. No.	Exp. No.	Ar ¹ -Y ¹	Ar ²	R ¹	X ¹	m. p. (Recry. Sol.) (°C)
181	2	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-Me-Ph	Et	4-Cl	79.5-80.5 (放電*)
182	2	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	Et	4-Cl	86.0-87.0 (Et:0-Hex)
183	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	3-F-Ph	Et	4-Cl	oil*
184	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	4-F-Ph	Et	4-Cl	oil*
185	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	4-Me-Ph	Et	4-Cl	101.0-101.5 (Et:0-Hex)
186	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	Et	4-Cl	oil*
187	2	2-1-PrO-Ph-CH ₃	3-F-Ph	Et	5-Me	oil*
188	2	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-Me-Ph	Et	6-Me	70.0-71.0 (Et:0-Hex)
189	2	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	Et	5-Me	oil*
190	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	3-F-Ph	Et	5-Me	87.0-88.0 (Et:0-Hex)
191	2	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	4-Me-Ph	Et	5-Me	72.0-73.0 (Et:0-Hex)
192	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-F-Ph	NHMe	4-Cl	98.0-99.0 (Et:0-Hex)
193	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	3-F-Ph	NHMe	4-Cl	oil*
194	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-Me-Ph	NHMe	4-Cl	oil*
195	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	NHMe	4-Cl	oil*
196	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-Me-Ph	NHMe	5-Me	79.0-80.0 (Et:0-Hex)
197	5	2-1-PrO-Ph-CH ₃	4-MeO-Ph	NHMe	5-Me	oil*
198	5	2,5-(MeO) ₂ -Ph-CH ₃	4-Me-Ph	NHMe	5-Me	84.0-85.0 (Et:0-Hex)

【表11】

表1 (続き)

- * 1 : 化合物番号
 - * 2 : 化合物の合成に用いた実施例番号
 - * 3 : 再結晶溶媒 ; Hex=ヘキサン, Et₂O=ジエチルエーテル, IPE=ジイソプロピルエーテル,
AcOEt=酢酸エチル, Hep=ヘプタン
 - * 4 : シリカゲルクロマトグラフィーにて精製、乾燥後、室温放置により結晶化
 - * 5 : 記載の溶媒にて結晶化
 - * 6 : 油状物質についてはNMR及びMSデータを表2に記す
 - * 7 : 一塩酸塩
- 表中の記号は以下を示す
- Me : メチル, Et : エチル, Pr : プロピル, Bu : ブチル, Pen : ペンチル,
Ph : フェニレン, Py : ピリジル, Naph : ナフチル

【0081】

【表12】

表 2

O O 1⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=14.8Hz), 5.07 (1H, d, J=14.8Hz),
6.70~7.37 (13H, m)

EIMS m/e: 347 (M⁺), 121 (M⁺-226, 100%)

O O 3⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.94 (3H, s), 3.66~3.93 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=14.5Hz), 5.17 (1H, d, J=14.5Hz), 6.68~7.40 (13H, m)

FABMS m/e: 362 (M⁺+1), 135 (M⁺-226, 100%)

O O 5⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.53~1.71 (2H, m), 1.93 (3H, s), 3.60~3.81 (2H, m), 4.73 (1H, d, J=14.5Hz), 5.18 (1H, d, J=14.5Hz), 6.59~7.37 (13H, m)

FABMS m/e: 376 (M⁺+1), 149 (M⁺-226, 100%)

O O 7⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 1.17 (3H, d, J=7.0Hz), 1.93 (3H, s), 4.25~4.45 (1H, m), 4.69 (1H, d, J=14.5Hz), 5.17 (1H, d, J=14.5Hz), 6.71~7.40 (13H, m)

FABMS m/e: 376 (M⁺+1), 149 (M⁺-226, 100%)

O O 9⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, d, J=6.8Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8Hz), 1.79~1.98 (1H, m), 1.96 (3H, s), 3.45~3.60 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=14.7Hz), 5.19 (1H, d, J=14.7Hz), 6.69~7.36 (13H, m)

EIMS m/e: 389 (M⁺), 163 (M⁺-226, 100%)

O 1 0⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.84~0.96 (3H, m), 1.23~1.38 (4H, m), 1.50~1.66 (2H, m), 1.95 (3H, s), 3.64~3.84 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=14.6Hz), 5.17 (1H, d, J=14.6Hz), 6.70~7.40 (13H, m)

EIMS m/e: 403 (M⁺), 107 (M⁺-296, 100%)

表 2 (続き)

O 1 1 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, J=6.6Hz), 0.88 (3H, d, J=6.6Hz), 1.41~1.51 (2H, m), 1.58~1.78 (1H, m), 1.95 (3H, s), 3.67~3.88 (2H, m), 4.69 (1H, d, J=14.7Hz), 5.17 (1H, d, J=14.7Hz), 6.71~7.41 (13H, m)

EIMS m/e: 403 (M⁺), 107 (M⁺-296, 100%)O 1 3 ⁻¹ :NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.97 (3H×2/3, s), 2.13 (3H×1/3, s), 3.98 (3H, s), 6.80~7.62 (13H, m)EIMS m/e: 333 (M⁺), 291 (M⁺-42, 100%)O 1 5 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.96 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.70 (1H, d, J=14.5Hz), 5.27 (1H, d, J=14.5Hz), 6.73~7.39 (12H, m)

FABMS m/e: 378 (M⁺+1), 151 (M⁺-226, 100%)O 1 6 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.92 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.65 (1H, d, J=14.4Hz), 5.09 (1H, d, J=14.4Hz), 6.28 (1H, d, J=2.4Hz), 6.35 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.83~7.36 (10H, m)

EIMS m/e: 377 (M⁺), 151 (M⁺-226, 100%)O 1 7 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.96 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.70 (1H, d, J=15.0Hz), 5.15 (1H, d, J=15.0Hz), 6.63~7.38 (12H, m)

FABMS m/e: 378 (M⁺+1), 151 (M⁺-226, 100%)O 1 8 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.95 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.65 (1H, d, J=14.5Hz), 5.13 (1H, d, J=14.5Hz), 6.62~7.40 (11H, m)

SIMS m/e: 392 (M⁺+1), 151 (M⁺-240, 100%)

表 2 (続き)

0 2 0⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.96(3H, s), 3.55(3H, s), 3.66(3H, s), 4.70(1H, d, J=15.0Hz), 5.13(1H, d, J=15.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.9, 3.3Hz), 6.55~7.44(10H, m)

SIMS m/e: 396(M⁺+1), 151(M⁺-244, 100%)

0 2 4⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.90(3H, s), 3.56(6H, s), 4.91(1H, d, J=13.2Hz), 5.27(1H, d, J=13.2Hz), 6.34~6.43(2H, m), 6.71~7.35(10H, m)

EIMS m/e: 377(M⁺), 151(M⁺-226, 100%)

0 2 5⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.96(3H, s), 3.67(6H, s), 4.52(1H, d, J=14.5Hz), 5.08(1H, d, J=14.5Hz), 6.26~6.39(3H, m), 6.82~7.37(9H, m)

EIMS m/e: 377(M⁺), 151(M⁺-226, 100%)

0 2 8⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.89(3H, s), 2.10(3H, s), 4.38(1H, d, J=14.0Hz), 5.38(1H, d, J=14.0Hz), 6.86~7.20(13H, m)

EIMS m/e: 375(M⁺), 185(M⁺-190, 100%)

0 2 9⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.97(3H, s), 4.81(1H, d, J=15.0Hz), 5.29(1H, d, J=15.0Hz), 6.84~7.53(13H, m)

EIMS m/e: 353(M⁺+2), 351(M⁺), 316(M⁺-35, 100%)

0 3 0⁻¹ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.96(3H, s), 4.63(1H, d, J=15.0Hz), 5.04(1H, d, J=15.0Hz), 6.83~7.39(13H, m)

EIMS m/e: 353(M⁺+2), 351(M⁺), 258(M⁺-93, 100%)

表 2 (続き)

O 3 4 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.98 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.75 (1H, d, J=14.8Hz), 5.37 (1H, d, J=14.8Hz),
6.83~7.38 (13H, m)

EIMS m/e: 363 (M⁺), 316 (M⁺-47, 100%)

O 3 7 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.44~2.58 (2H, m), 3.74~3.97 (2H, m), 4.72 (1H,
d, J=14.7Hz), 5.17 (1H, d, J=14.7Hz), 6.71~7.38 (13H, m)

FABMS m/e: 405 (M⁺+1, 100%)

O 3 8 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3HX1/2, d, J=6.2Hz), 1.40 (3HX1/2, d, J=6.2Hz), 1.93 (3HX1/2, s),
1.97 (3HX1/2, s), 4.87 (1HX1/2, d, J=13.0Hz), 4.96 (1HX1/2, d, J=13.0Hz), 5.10 (1HX1/2, d, J
=13.0Hz), 5.19 (1HX1/2, d, J=13.0Hz), 5.60~7.51 (13H, m)

EIMS m/e: 361 (M⁺), 117 (M⁺-244, 100%)

O 3 9 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (3HX1/2, t, J=7.2Hz), 0.91 (3HX1/2, t, J=7.2Hz), 1.40~1.85 (2H, m),
1.93 (3HX1/2, s), 1.96 (3HX1/2, s), 4.60~5.40 (3H, m), 5.64~7.42 (13H, m)

EIMS m/e: 375 (M⁺), 228 (M⁺-147, 100%)

O 4 1 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (3H, t, J=7.3Hz), 1.98 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.3Hz), 5.20 (1H, d, J=
15.5Hz), 5.55 (1H, d, J=15.5Hz), 6.80~7.44 (11H, m), 7.59~7.68 (1H, m), 7.74~7.83 (1H, m)

EIMS m/e: 389 (M⁺), 346 (M⁺-43, 100%)

O 4 2 ⁻¹:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (3H, s), 4.93 (1H, d, J=15.4Hz), 5.29 (1H, d, J=15.4Hz), 6.92~7.47
(11H, m), 7.55~7.60 (1H, m), 7.82~7.87 (1H, m)

FABMS m/e: 362 (M⁺+1, 100%)

表 2 (続き)

O 4 3 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.95 (3H, s), 2.84 (3H, d, J=4.5Hz), 4.84 (1H, d, J=15.0Hz), 5.13 (1H, d, J=15.0Hz), 6.60~6.78 (1H, m), 6.82~7.53 (13H, m)

EIMS m/e; 374 (M⁺), 300 (M⁺-74, 100%)

O 4 4 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.96 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.0Hz), 5.26 (1H, d, J=15.0Hz), 6.79~7.48 (13H, m)

EIMS m/e; 388 (M⁺), 300 (M⁺-88, 100%)

O 4 5 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.94 (3H, s), 3.90~4.14 (4H, m), 4.61 (1H, d, J=14.7Hz), 5.55 (1H, d, J=14.7Hz), 5.87 (1H, s), 6.91~6.99 (5H, m), 7.08~7.40 (7H, m), 7.50~7.62 (1H, m)

FABMS m/e; 390 (M⁺+1), 286 (M⁺-103, 100%)

O 4 8 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 1.97 (3H, s), 2.56~2.72 (2H, m), 5.07 (1H, d, J=15.6Hz), 5.35 (1H, d, J=15.6Hz), 6.85~7.75 (13H, m)

EIMS m/e; 373 (M⁺), 330 (M⁺-43, 100%)

O 5 0 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37~1.55 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.42~2.51 (2H, m), 4.68 (1H, d, J=14.5Hz), 5.20 (1H, d, J=14.5Hz), 6.81~7.37 (13H, m)

SIMS m/e; 350 (M⁺+1, 100%)

O 5 1 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.93 (3H, s), 4.67 (1H, d, J=14.5Hz), 5.22 (1H, dd, J=10.8, 1.5Hz), 5.35 (1H, d, J=14.5Hz), 5.51 (1H, dd, J=17.4, 1.5Hz), 6.80~7.44 (14H, m)

EIMS m/e; 343 (M⁺), 117 (M⁺-226, 100%)

表 2 (続き)

O 5 5⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.92 (3H, s), 2.89 (6H, s), 4.44 (1H, d, J=14.3Hz), 5.09 (1H, d, J=14.3Hz),
6.53~6.60 (2H, m), 6.80~7.34 (11H, m)

EIMS m/e; 360 (M⁺), 134 (M⁺-226, 100%)O 6 4⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=6.5Hz), 2.16 (2H, q, J=6.5Hz), 3.56 (3H, s), 4.69 (1H, d, J=14.5Hz), 5.22 (1H, d, J=14.5Hz), 6.70~7.40 (13H, m)

EIMS m/e; 361 (M⁺), 121 (M⁺-240, 100%)O 6 5⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.5Hz), 2.16 (2H, q, J=7.5Hz), 3.59 (3H, s), 4.69 (1H, d, J=14.4Hz), 5.19 (1H, d, J=14.4Hz), 6.70~7.45 (12H, m)

EIMS m/e; 397 (M⁺+2), 395 (M⁺), 121 (M⁺-274, 100%)O 6 8⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.05~1.38 (9H, m), 2.15 (2H, q, J=7.4Hz), 4.27~4.88 (1H, m), 4.69 (1H, d, J=14.4Hz), 5.18 (1H, d, J=14.4Hz), 6.66~7.42 (12H, m)

EIMS m/e; 425 (M⁺+2), 423 (M⁺), 149 (M⁺-274, 100%)O 6 9⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.5Hz), 2.16 (2H, q, J=7.5Hz), 3.54 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.67 (1H, d, J=14.5Hz), 5.17 (1H, d, J=14.5Hz), 6.65~7.43 (11H, m)

EIMS m/e; 427 (M⁺+2), 425 (M⁺), 151 (M⁺-274, 100%)O 7 0⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.09 (3H, t, J=7.5Hz), 2.20 (2H, q, J=7.5Hz), 3.69 (3H, s), 5.18 (1H, d, J=15.5Hz), 5.55 (1H, d, J=15.5Hz), 6.80~7.44 (11H, m), 7.59~7.68 (1H, m), 7.74~7.83 (1H, m)

EIMS m/e; 389 (M⁺), 332 (M⁺-57, 100%)

表 2 (続き)

O 7 1 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.4Hz), 1.55~1.73 (2H, m), 2.12 (2H, t, J=7.3Hz), 3.57 (3H, s), 4.67 (1H, d, J=14.6Hz), 5.23 (1H, d, J=14.6Hz), 6.71~7.38 (13H, m)

EIMS m/e : 375 (M⁺), 121 (M⁺-254, 100%)

O 7 3 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, J=7.3Hz), 1.17~1.35 (2H, m), 1.52~1.69 (2H, m), 2.14 (2H, t, J=7.5Hz), 3.57 (3H, s), 4.66 (1H, d, J=14.5Hz), 5.23 (1H, d, J=14.5Hz), 6.71~7.38 (13H, m)

EIMS m/e : 389 (M⁺), 121 (M⁺-268, 100%)

O 7 4 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (6H, d, J=6.6Hz), 2.03 (2H, d, J=6.6Hz), 2.09~2.16 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.65 (1H, d, J=14.5Hz), 5.26 (1H, d, J=14.5Hz), 6.71~7.38 (13H, m)

EIMS m/e : 389 (M⁺), 121 (M⁺-268, 100%)

O 7 5 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81~0.87 (3H, m), 1.12~1.30 (4H, m), 1.51~1.69 (2H, m), 2.13 (2H, t, J=7.5Hz), 3.57 (3H, s), 4.66 (1H, d, J=14.7Hz), 5.23 (1H, d, J=14.7Hz), 6.71~7.37 (13H, m)

EIMS m/e : 403 (M⁺), 121 (M⁺-282, 100%)

O 8 0 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.61 (3H, s), 4.66 (1H, d, J=14.1Hz), 5.40 (1H, d, J=14.1Hz), 6.72~7.44 (13H, m)

EIMS m/e : 401 (M⁺), 121 (M⁺-280, 100%)

O 8 2 ⁻¹ :

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.15 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=14.8Hz), 4.59 (1H, d, J=14.8Hz), 4.74 (1H, d, J=14.5Hz), 5.16 (1H, d, J=14.5Hz), 6.71~7.38 (13H, m)

EIMS m/e : 405 (M⁺), 121 (M⁺-284, 100%)

表 2 (続き)

O 8 3⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.56(3H, s), 3.64(1H, d, J=15.9Hz), 3.76(1H, d, J=15.9Hz), 4.78(1H, d, J=14.2Hz), 5.18(1H, d, J=14.2Hz), 6.71~7.40(13H, m)

EIMS m/e: 388(M⁺), 121(M⁺-267, 100%)

O 8 7⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.62(3H×3/4, s), 3.78(3H×1/4, s), 4.75(2H×1/4, s), 4.99(2H×3/4, s), 6.72~7.40(13H, m), 8.35(1H×3/4, s), 8.47(1H×1/4, s)

CIMS m/e: 334(M⁺+1), 121(M⁺-212, 100%)

O 8 8⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.23(3H×3/4, t, J=6.9Hz), 1.40(3H×1/4, t, J=6.9Hz), 3.84(2H×3/4, q, J=6.9Hz), 3.98(2H×1/4, q, J=6.9Hz), 4.75(2H×1/4, s), 5.00(2H×3/4, s), 6.70~7.43(13H, m), 8.34(1H×3/4, s), 8.48(1H×1/4, s)

CIMS m/e: 348(M⁺+1), 135(M⁺-212, 100%)

O 9 8⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.58(3H, s), 3.63(3H, s), 4.82(2H, br s), 6.75~7.42(13H, m)

EIMS m/e: 363(M⁺), 121(M⁺-242, 100%)

O 9 9⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.06~1.25(3H, m), 3.63(3H, s), 3.98~4.15(2H, m), 4.82(2H, br s), 6.75~7.41(13H, m)

EIMS m/e: 377(M⁺), 121(M⁺-256, 100%)

I D O⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.00(3H, s), 2.22(3H, s), 3.58(3H, s), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 5.28(1H, d, J=14.6Hz), 6.64(1H, dd, J=8.2, 1.2Hz), 6.65~7.34(10H, m), 7.38(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)

EIMS m/e: 361(M⁺), 121(M⁺-240, 100%)

表 2 (続き)

1 0 1⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.71 (1H, d, J=14.6Hz), 5.16 (1H, d, 14.6Hz), 6.70~7.30 (11H, m), 7.35 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz)

EIMS m/e: 361 (M⁺), 121 (M⁺-240, 100%)

1 0 3⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.74 (1H, d, J=14.7Hz), 5.26 (1H, d, 14.7Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.3, 1.2Hz), 6.76 (1H, d, J=8.3Hz), 6.78~7.26 (9H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5, 1.8Hz)

EIMS m/e: 377 (M⁺), 121 (M⁺-256, 100%)

1 0 4⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.69 (1H, d, J=14.6Hz), 5.17 (1H, d, 14.6Hz), 6.43~6.55 (2H, m), 6.62~7.05 (6H, m), 7.10~7.29 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)

EIMS m/e: 377 (M⁺), 121 (M⁺-256, 100%)

1 0 5

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.96 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=14.6Hz), 5.16 (1H, d, 14.6Hz), 6.70~6.74 (2H, m), 6.79~7.25 (9H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)

EIMS m/e: 377 (M⁺), 121 (M⁺-256, 100%)

1 0 9⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.75 (1H, d, J=14.6Hz), 5.12 (1H, d, J=14.6Hz), 6.67~7.25 (11H, m), 7.34 (1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)

EIMS m/e: 365 (M⁺), 121 (M⁺-244, 100%)

1 1 8⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.96 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.96 (1H, d, J=14.5Hz), 5.02 (1H, d, J=14.5Hz), 6.50~7.42 (12H, m)

FABMS m/e: 366 (M⁺+1), 121 (M⁺-244, 100%)

表 2 (続き)

1 2 7⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 1.97(3H, s), 3.64(3H, s), 4.70(1H, d, J=14.5Hz), 5.16(1H, d, J=14.5Hz),

6.47~6.60(2H, m), 6.73~7.38(15H, m)

FABMS m/e; 440(M⁺+1), 121(M⁺-318, 100%)1 5 0⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 2.00(3H, s), 2.25(6H, s), 3.43(1H, d, J=11.5Hz), 3.52(1H, d, J=11.5Hz),

3.59(3H, s), 4.68(1H, d, J=14.7Hz), 5.30(1H, d, J=14.7Hz), 6.64~7.56(12H, m)

FABMS m/e; 405(M⁺+1, 100%)1 5 1⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 1.95(3H, s), 2.24(6H, s), 3.40(2H, s), 3.59(3H, s), 4.68(1H, d, J=14.6

Hz), 5.19(1H, d, J=14.6Hz), 6.70~7.40(12H, m)

FABMS m/e; 405(M⁺+1, 100%)1 5 2⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 1.95(3H, s), 2.25(6H, s), 3.40(2H, s), 3.59(3H, s), 4.68(1H, d, J=14.5

Hz), 5.19(1H, d, J=14.5Hz), 6.68~7.40(12H, m)

EIMS m/e; 404(M⁺), 317(M⁺-87, 100%)1 6 0⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 1.95(3H, s), 3.53(3H, s), 3.65(3H, s), 4.77(1H, d, J=14.7Hz), 5.04(1H,

d, J=14.7Hz), 6.60~7.63(11H, m)

EIMS m/e; 420(M⁺), 151(M⁺-269, 100%)1 6 7⁺ :NMR(CDCl₃) δ(ppm); 1.12(3H, d, J=6.2Hz), 1.17(3H, d, J=6.2Hz), 1.92(3H, s), 4.37(1H, sept,

J=6.2Hz), 4.73(1H, d, J=14.3Hz), 5.07(1H, d, J=14.3Hz), 6.52(1H, ddd, J=9.7, 2.4, 2.4Hz),

6.62~7.39(10H, m)

FABMS m/e; 428(M⁺+1), 149(M⁺-278, 100%)1 6 8⁺ :

表 2 (続き)

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (3H, d, J=6.0Hz), 1.14 (3H, d, J=6.0Hz), 1.93 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.35 (1H, sept, J=6.0Hz), 4.68 (1H, d, J=14.5Hz), 5.03 (1H, d, J=14.5Hz), 6.42~6.53 (1H, m), 6.60~7.40 (10H, m)

FABMS m/e: 408 (M⁺+1), 149 (M⁺-258, 100%)

1 6 9⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (3H, d, J=6.0Hz), 1.14 (3H, d, J=6.0Hz), 1.94 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.36 (1H, sept, J=6.0Hz), 4.73 (1H, d, J=14.6Hz), 5.04 (1H, d, J=14.6Hz), 6.65~7.20 (10H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)

FABMS m/e: 408 (M⁺+1), 149 (M⁺-258, 100%)

1 7 0⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (3H, d, J=6.0Hz), 1.16 (3H, d, J=6.0Hz), 1.95 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.37 (1H, sept, J=6.0Hz), 4.67 (1H, d, J=14.7Hz), 5.10 (1H, d, J=14.7Hz), 6.68~7.20 (10H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz)

FABMS m/e: 404 (M⁺+1), 149 (M⁺-254, 100%)

1 7 1⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.72 (1H, d, J=14.7Hz), 5.04 (1H, d, J=14.7Hz), 5.62~7.06 (10H, m)

FABMS m/e: 410 (M⁺+1), 151 (M⁺-258, 100%)

1 7 7⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (3H, s), 2.74~3.12 (2H, m), 3.58~3.77 (1H, m), 4.05~4.21 (1H, m), 4.86~5.12 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=6.9Hz), 6.97~7.53 (10H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz)

FABMS m/e: 445 (M⁺+1, 100%)

1 7 8⁺:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.93 (3H, s), 2.78~3.13 (2H, m), 3.60~3.92 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.04~4.23 (1H, m), 4.72~5.02 (2H, m), 6.77~7.50 (11H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz)

FABMS m/e: 441 (M⁺+1, 100%)

表 2 (続き)

1 7 9⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.02~1.23(9H, m), 2.12(2H, q, J=7.3Hz), 4.37(1H, sept, J=6.0Hz), 4.70
(1H, d, J=14.3Hz), 5.11(1H, d, J=14.3Hz), 6.53(1H, ddd, J=9.7, 2.3, 2.3Hz), 6.63~7.39(10H,
m)

FABMS m/e: 442(M⁺+1), 154(M⁺-287, 100%)

1 8 0⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.00~1.22(9H, m), 2.14(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(1H, sept, J=6.0Hz), 4.75
(1H, d, J=14.3Hz), 5.12(1H, d, J=14.3Hz), 6.63~7.23(10H, m), 7.36(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz)

FABMS m/e: 442(M⁺+1), 154(M⁺-287, 100%)

1 8 3⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.10(3H, t, J=7.4Hz), 2.13(2H, q, J=7.4Hz), 3.53(3H, s), 3.68(3H, s), 4.
68(1H, d, J=14.4Hz), 5.11(1H, d, J=14.4Hz), 6.51~7.06(9H, m), 7.22~7.40(1H, m)

FABMS m/e: 444(M⁺+1), 154(M⁺-289, 100%)

1 8 4⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.11(3H, t, J=7.5Hz), 2.15(2H, q, J=7.5Hz), 3.53(3H, s), 3.68(3H, s), 4.
71(1H, d, J=14.5Hz), 5.13(1H, d, J=14.5Hz), 6.63~7.14(10H, m)

FABMS m/e: 444(M⁺+1), 151(M⁺-292, 100%)

1 8 6⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.12(3H, t, J=7.5Hz), 2.17(2H, q, J=7.5Hz), 3.54(3H, s), 3.69(3H, s), 3.
83(3H, s), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 5.16(1H, d, J=14.5Hz), 6.65~7.00(10H, m)

FABMS m/e: 456(M⁺+1), 154(M⁺-301, 100%)

1 8 7⁺ :

NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.00~1.24(9H, m), 2.13(2H, q, J=7.5Hz), 2.24(3H, s), 4.35(1H, sept, J=
5.9Hz), 4.65(1H, d, J=14.5Hz), 5.07(1H, d, J=14.7Hz), 6.48(1H, ddd, J=10.2, 2.4, 2.4Hz), 6.
58~6.90(6H, m), 6.95~7.40(4H, m)

FABMS m/e: 422(M⁺+1), 149(M⁺-272, 100%)

表 2 (続き)

1 8 9^{*1}:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.02~1.25 (9H, m), 2.17 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.19 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.36 (1H, sept, J=5.0 Hz), 4.71 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.12 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.62~6.99 (8H, m), 7.07~7.20 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=7.6, 1.7 Hz)

FABMS m/e: 434 (M⁺+1), 107 (M⁺-326, 100%)1 9 3^{*1}:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.75 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.44 (1H, sept, J=5.9 Hz), 4.46 (1H, br s), 4.80 (2H, s), 6.55~7.40 (11H, m)

FABMS m/e: 443 (M⁺+1), 149 (M⁺-293, 100%)1 9 4^{*1}:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.35 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.8 Hz), 4.42 (1H, sept, J=6.1 Hz), 4.43 (1H, br s), 4.86 (2H, s), 6.72~7.22 (10H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.5, 1.8 Hz)

FABMS m/e: 439 (M⁺+1), 154 (M⁺-284, 100%)1 9 5^{*1}:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (6H, d, J=6.2 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.6 Hz), 3.82 (3H, s), 4.43 (1H, sept, J=6.2 Hz), 4.44 (1H, br s), 4.87 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.73~6.96 (7H, m), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12~7.23 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.5, 1.8 Hz)

FABMS m/e: 455 (M⁺+1), 107 (M⁺-347, 100%)1 9 7^{*1}:

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.22 (3H, s), 2.76 (3H, d, J=4.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.41 (1H, sept, J=5.9 Hz), 4.43 (1H, br s), 4.77~4.90 (2H, m), 6.63~7.22 (10H, m), 7.44~7.53 (1H, m)

FABMS m/e: 435 (M⁺+1), 107 (M⁺-327, 100%)

*1: 化合物番号 (表 1 参照)

【0094】試験例 [MDR受容体結合実験]

受容体標品としてラット大脳皮質から調製した粗ミトコンドリア画分を用いた。

【0095】³H 標識リガンドとして ³H PK 1 1 1 9 5 を用いた。³H 標識リガンドを用いた結合実験は、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 262, 971 (1992年) に記載された以下の方法で行った。

【0096】受容体標品の調製: ラット大脳皮質をテフロンホモジナイザーを用い、湿重量の 10 倍容量の 0.32 M スクロースを含む 10 mM ヘース緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズした。ホモジネートを 900 × g で 10 分間遠心分離し、得られた上清を 9,000 × g で 10 分間遠心分離した。沈渣をヘース緩衝液に、タンパク質濃度 1 mg/ml になるように懸濁し、12、

000 × g で 10 分間遠心分離した。得られた沈渣を 50 mM ヘース緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、粗ミトコンドリア画分とした。

【0097】MDR 結合実験: ミトコンドリア標品 (1.0 mg タンパク質/ml)、³H PK 1 1 1 9 5 (2 nM) 及び被験薬を、4℃で 90 分間反応させた。

【0098】反応終了後、0.3% ポリエチレンイミン処理したガラスフィルター (GF/B) に吸引濾過し、濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトロメーターにて測定した。10 μM PK 1 1 1 9 5 存在下で反応させた時の結合を、³H PK 1 1 1 9 5 の非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異的結合とした。一定濃度の ³H PK 1 1 1 9 5 (2 nM) と濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制

曲線を得、この抑制曲線から $[^3\text{H}]$ PK11195 結合を50%抑制する被験薬の濃度 (IC_{50}) を求め、結果を表3に示した。

*【0099】
【表25】

*

表3

Comp. No.	MDR IC_{50} (nM)	Comp. No.	MDR IC_{50} (nM)
001	1.38	029	0.486
002	0.658	030	1.96
003	0.123	031	1.23
004	0.791	032	6.73
005	0.118	033	3.51
006	0.677	034	0.179
007	0.0977	040	0.0643
008	0.870	046	0.376
009	0.112	047	0.265
010	0.149	049	4.23
011	0.163	050	0.215
012	0.453	051	0.196
013	9.77	052	4.64
014	2.21	054	1.26
015	0.285	055	1.83
016	0.722	056	2.92
017	0.0850	060	0.955
019	0.196	061	0.498
021	0.310	062	1.05
022	0.179	064	0.0933
023	0.424	066	0.925
025	0.260	067	1.08
027	3.20	071	1.26
028	3.20	072	3.51

【0100】

【表26】

表3 (続き)

Comp. No.	MDR IC ₅₀ (nM)	Comp. No.	MDR IC ₅₀ (nM)
073	1.52	104	0.343
075	1.83	105	0.163
076	0.955	108	0.413
077	5.59	109	0.285
079	4.64	110	8.90
080	4.64	112	0.376
081	0.343	116	0.343
082	8.90	117	0.792
085	3.85	118	0.498
087	0.572	120	0.196
088	0.163	121	2.01
089	3.51	123	0.870
090	4.64	124	0.343
091	1.83	125	2.21
092	0.722	126	8.11
093	0.870	127	3.51
094	0.925		
095	3.77		
098	0.498		
099	0.870		
100	0.112		
101	0.285		
102	0.123		
103	0.722		

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A61K 31/24

識別記号

ADN

ADR

ADU

FI

A61K 31/24

ADN

ADR

ADU

31/27

31/27

31/335

31/335

31/40

31/40

31/44

31/44

C07C 235/16

C07C 235/16

A

271/28

271/28

275/34

275/34

C07D 207/16

C07D 207/16

213/64

213/64

213/65

213/65

(72) 発明者 中村 年男
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 茶木 茂之
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 富沢 一雪
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 永峰 政志
大阪府河内長野市小山田 345 日本農薬株
式会社総合研究所内
(72) 発明者 山本 健二
大阪府河内長野市小山田 345 日本農薬株
式会社総合研究所内
(72) 発明者 原田 幸一郎
大阪府河内長野市小山田 345 日本農薬株
式会社総合研究所内
(72) 発明者 吉田 正徳
大阪府河内長野市小山田 345 日本農薬株
式会社総合研究所内